

かなりわかってきた 新型コロナワクチン

～2021年6月25日現在の最新エビデンス～



守屋章成

日本プライマリ・ケア連合学会
予防医療健康増進委員会ワクチンチーム

新型コロナワクチン登場から6ヶ月 かなりのことがわかってきました

2020年12月

- 3種の新型コロナワクチンが米国・英国から相次いで発表

2021年2月

- ファイザー社製mRNAワクチンが日本で承認、接種開始

2021年5月

- モデルナ社製mRNAワクチン，アストラゼネカ社製ウイルスベクターワクチンが日本で承認

2021年6月

- モデルナ社製mRNAワクチンの接種開始

この半年間で**100件以上**の新型コロナワクチン関連の臨床研究が公開



2021年2月実施の学会企画講演；
この時点でわかっていなかったことが
6月現在ではかなりわかってきました

100件以上の臨床研究から読み解く 現時点の最新知見

1. 新型コロナワクチンの**分類**
2. 新型コロナワクチンの**効果**
3. 新型コロナワクチン接種後の**反応性症状（reactogenicity）とアナフィラキシー**
4. 新型コロナワクチン接種後の**重篤な有害事象**
5. 新型コロナワクチンを**特定の人口集団**に接種する際の検討事項
6. 新型コロナワクチン接種による**制限の解除はどう考えるべき？**

【注意とお願い】

毎週のように新しい研究が積み重なるため、今日の内容の一部は確実に新たな知見に置き換わります。常に最新の医学情報に注視してください

1. 新型コロナウイルスの 分類



1. 2021年6月現在世界で承認・使用されている新型コロナワクチンの製法

mRNAワクチン

- **S蛋白**の設計図部分の遺伝子を人工合成
- ポリエチレングリコール(PEG)で包む
- **ヒトの筋肉細胞が自らS蛋白を作る**

ウイルスベクターV

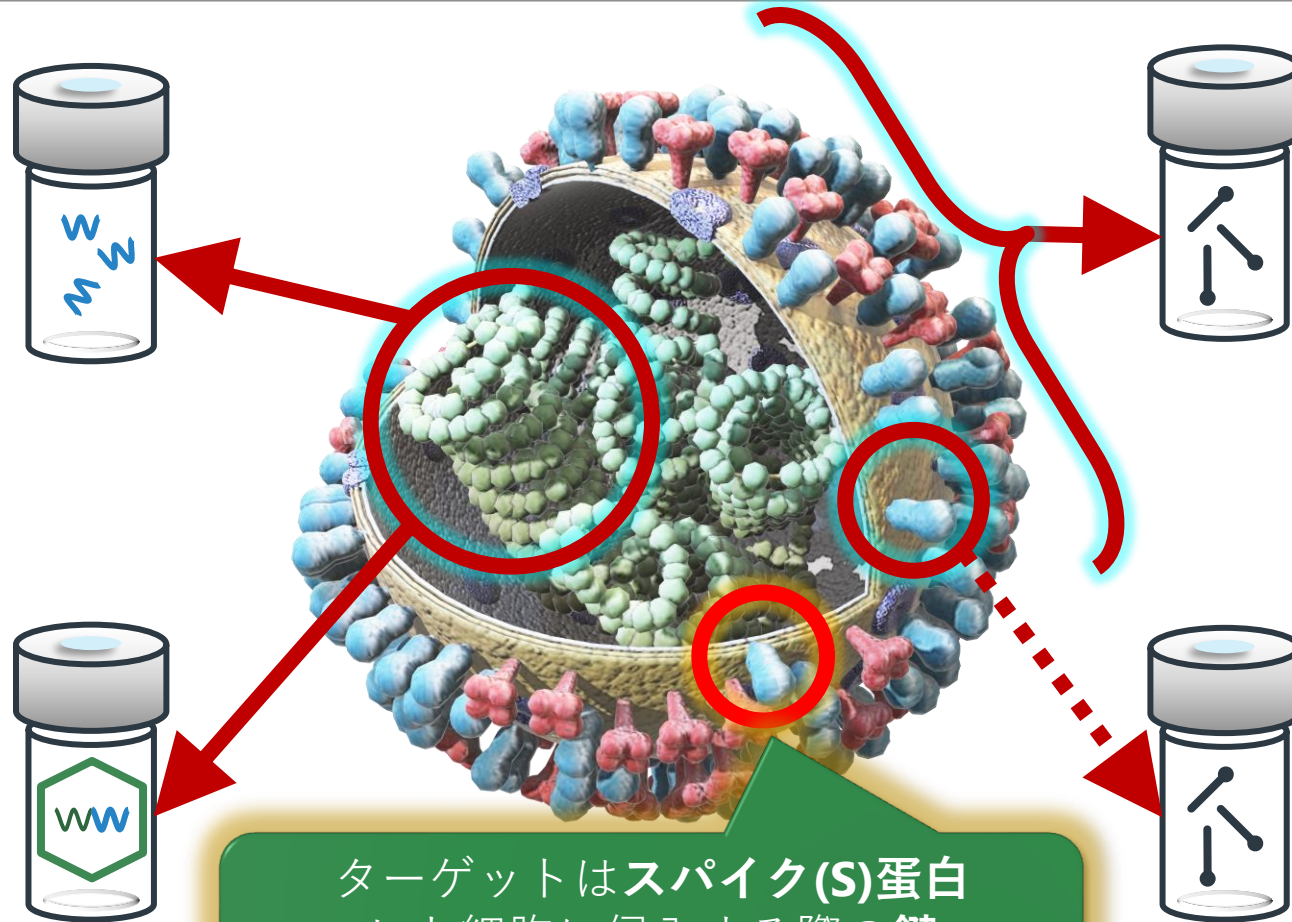
- S蛋白の設計図部分の遺伝子を他の無害なウイルスに組み込む
- **ヒトの筋肉細胞が自らS蛋白を作る**

不活化V

- ウイルスを大量培養し、化学物質で破壊
- 断片を精製し、**S蛋白を含んだ成分**をワクチンとして利用

組み換え蛋白V

- S蛋白の設計図部分の遺伝子を植物専用のウイルスに組み込む
- ウイルスに感染した植物細胞が**S蛋白**を作る
- **S蛋白**を精製して利用



ターゲットはスパイク(S)蛋白
ヒト細胞に侵入する際の鍵
これを封じれば感染を阻止できる

1. 2021年6月現在世界で承認・使用されている新型コロナワクチン一覧

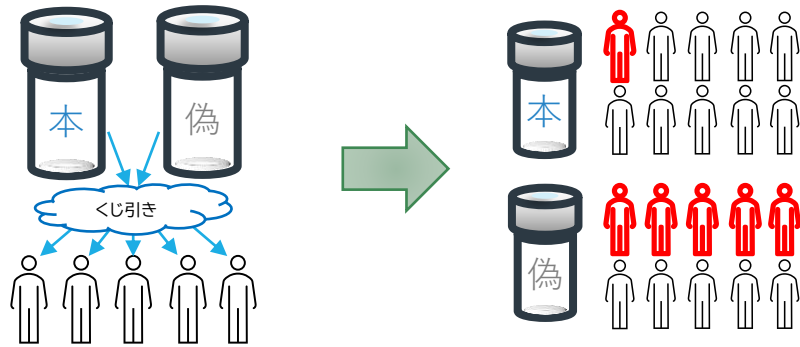
分類	製薬会社（国）	開発名称	投与法	承認済みの国	
mRNA	ファイザー（米）	BNT162b2	2回/3週	日, 欧米, イスラエル...>50	世界 総計で 28億回以上 接種 21年6月25日現在
	モデルナ（米）	mRNA-1273	2回/4週	日, 欧米...>20	
ウイルスベクター	アストラゼネカ（英）	ChAdOx1	2回/3週	日, 英, 欧州...>80	
	ジョンソン ² （米）	Ad26.COV2.S	単回	米, 英, 欧州...>20	
	ガメラヤ（露）	Sputnik V	2回/3週	露, アフリカ諸国, ...>60	
	カンシノ（中）	Ad5-nCoV	単回	中, ハンガリー... 6	
不活化	シノファーム（中）	BBIBP-CorV	2回/3週	中, ハンガリー, UAE ...>30	
	シノファーム武漢（中）	WIV04/HB02	2回/3週	中, UAE. 2	
	シノバック（中）	CoronaVac	2回/2週	中, タイ, ブラジル, ...>20	
	バハラット（印）	BBV152A,B,C	2回/4週	印, ネパール, ... 12	

*組み換え蛋白ワクチンは複数が治験第3相中, ごく一部の国でのみ緊急使用承認

2. 新型コロナウイルスの 効果



2. ワクチンの効果 (VE) とは



治験はランダム化比較試験 (RCT)

- **真薬** (本物のワクチン) vs **偽薬** (プラセボ)

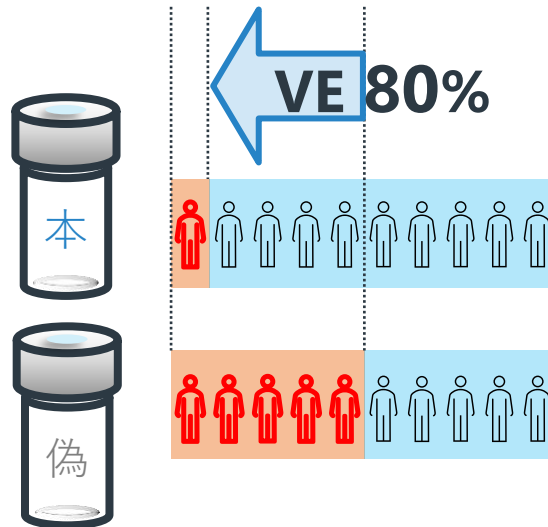
真薬群での**感染率** vs 偽薬群での**感染率**

真薬群で10人中**1人**感染 vs
偽薬群で10人中**5人**感染

- 偽薬群が真薬を接種すれば5人中4人は防げた

「**真薬ならば防げた割合**」が
ワクチンの効果 (VE, vaccine efficacy)

$4/5=0.8$
→ ワクチンの効果**80%**



2. 知りたいVE

	未接種に比べて...
発症	症状が出るコロナを予防するか
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか
入院・重症	入院・重症例を予防するか
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか
変異株	種々の変異株も予防するか

2. 知りたいVEまとめ（日本使用分）

	未接種に比べて...	mRNA	アストラゼネカ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	70%
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	（効果なし）
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	70-90%
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減	高齢者で半減
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減	半減
変異株	種々の変異株も予防するか	まずまず	一部減弱

2. 治験第3相によるワクチン効果**VE** - 新型コロナ「発症」の予防効果

分類	製薬会社（国）	開発名称	VE	原著論文のDOI
mRNA	ファイザー（米）	BNT162b2	95.0%	10.1056/NEJMoa2034577
	モデルナ（米）	mRNA-1273	94.1%	10.1056/NEJMoa2035389
ウイルスベクター	アストラゼネカ（英）	ChAdOx1	70.4%	10.1016/S0140-6736(20)32661-1
	ジョンソン ² （米）	Ad26.COV2.S	66.9%	10.1056/NEJMoa2101544
	ガメラヤ（露）	Sputnik V	91.6%†	10.1016/s0140-6736(21)00234-8
	カンシノ（中）	Ad5-nCoV	65.28%*	(*現在中国政府発表のみ) †2回目接種直前でのVE
不活化	シノファーム（中）	BBIBP-CorV	78.1%*	(*現在中国政府発表のみ)
	シノファーム武漢（中）	WIV04/HB02	72.8%	10.1001/jama.2021.8565
	シノバック（中）	CoronaVac	50.65%†	(†製薬会社プレスリリースのみ)
	バハラット（印）	BBV152A,B,C	78%†	(†製薬会社プレスリリースのみ)
組換え蛋白	ノババックス（米）	NVX-CoV2373	90.4%†	(†製薬会社プレスリリースのみ)

2. 現実の市中でのVEは、最初の3種でのみよく研究されている

分類	製薬会社（国）	開発名称	VE	原著論文のDOI
mRNA	ファイザー（米）	BNT162b2	95.0%	10.1056/NEJMoa2034577
	モデルナ（米）	mRNA-1273	94.1%	10.1056/NEJMoa2035389
ウイルスベクター	アストラゼネカ（英）	ChAdOx1	70.4%	10.1016/S0140-6736(20)32661-1
	ジョンソン ² （米）	Ad26.COV2.S	66.9%	10.1056/NEJMoa2101544
	ガメラヤ（露）	Sputnik V	91.6%†	10.1016/s0140-6736(21)00234-8
	カンシノ（中）	Ad5-nCoV	65.28%*	(*現在中国政府発表のみ)
不活化	シノファーム（中）	BBIBP-CorV	78.1%*	(*現在中国政府発表のみ)
	シノファーム武漢（中）	WIV04/HB02	72.8%	10.1001/jama.2021.8565
	シノバック（中）	CoronaVac	50.65%†	(†製薬会社プレスリリースのみ)
	バハラット（印）	BBV152A,B,C	78%†	(†製薬会社プレスリリースのみ)
組換蛋白	ノババックス（米）	NVX-CoV2373	90.4%†	(†製薬会社プレスリリースのみ)

2. 現実の市中でのVE ファイザー/モデルナのmRNAワクチン

DOI	発表 時期	国	デザイン	ワクチン	対象者	発症	入院	重症	無症	陽性 全て
10.1056/NEJMoa 2101765	2/24	イスラ エル	Historical cohort	ファイザー	一般市民 120万人	92	87	92	90	—
10.1093/cid/ciab 229	3/10	米国	Historical cohort	ファイザー モデルナ	無症状 受診者 39156人	—	—	—	80	—
10.15585/mmwr. mm7013e3	3/29	米国	Prospective cohort	ファイザー モデルナ	医療職 3950人	—	—	—	—	90
10.1016/S0140- 6736(21)00790-X	4/23	英国	Prospective cohort	ファイザー	医療職 23,324人					86
10.1016/S0140- 6736(21)00947-8	5/5	イスラ エル	Historical cohort	ファイザー	一般市民 654万人	97.0	97.2	97.5	91.5	95.3

mRNAワクチンは発症・無症・入院・重症のすべてに対して約90%のVE

2. 現実の市中でのVE アストラゼネカのウィルスベクターV

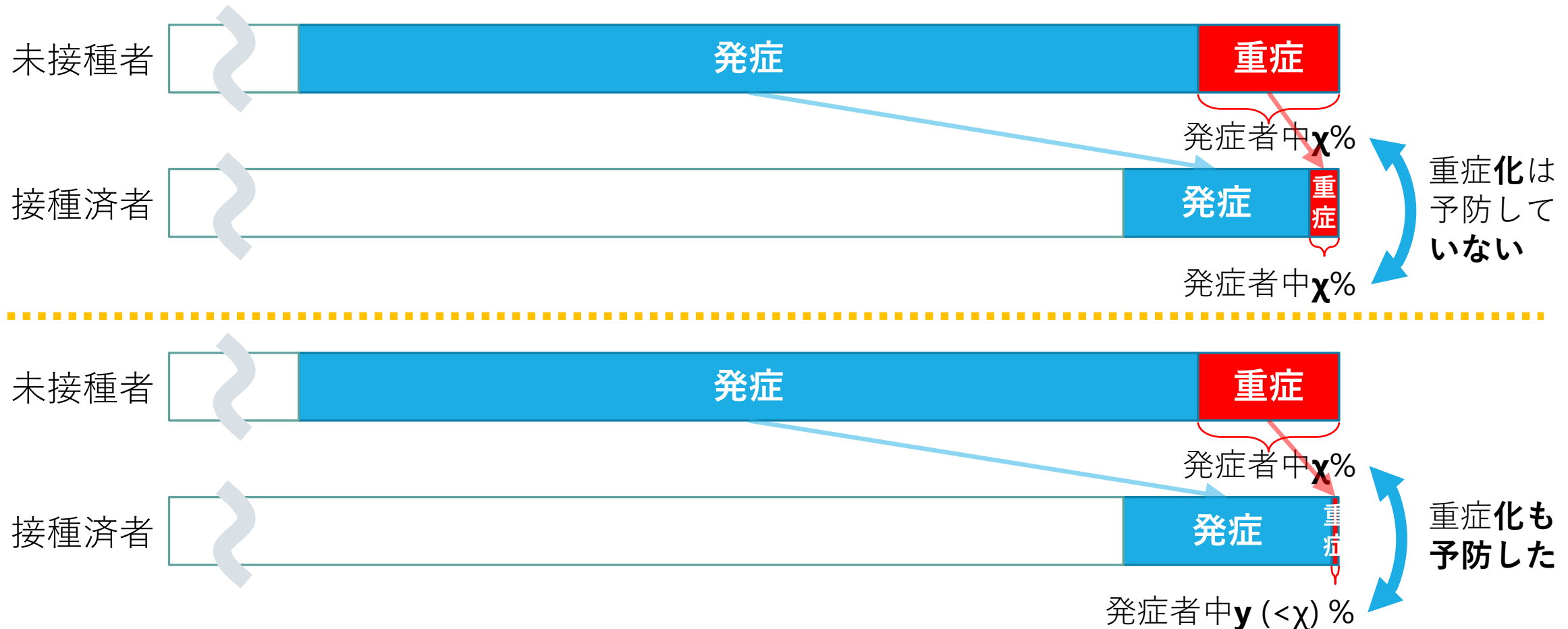
2 回 接 種	DOI	発表 時期	国	研究デザイン	接種回数	対象者	発症	入院	重症	無症	陽性 全て	
	10.1016/S0140-6736(21)00432-3	3月	英国	治験第3相 後の追跡	2回	治験参加者 17,178人	63.1	—	—	効果なし	49.5	
1 回 接 種 (2 回 目 前)	DOI	発表 時期	国	研究デザイン	対象者		7-13 日後	14-20 日後	21-27 日後	28-34 日後	35-41 日後	42日 以降
	10.1016/S0140-6736(21)00677-2	4月	英国	Prospective cohort	一般市民 540万人	入院	68	73	81	88	97	効果 なし
	DOI	発表 時期	国	研究デザイン	Samples	Outcome	22-30 日後	31-60 日後	61-90 日後	22-90 日後 総計	91-120 日後	
	10.1016/S0140-6736(21)00432-3	3月	英国	治験第3相 後の追跡	治験参加者 17,178人	発症	76.7	72.8	78.3	76.0	効果なし	
						無症状陽性	効果なし	効果なし	効果なし	効果なし	効果なし	
						陽性全て	62.3	56.3	79.4	63.9	NS	

アストラゼネカワクチンの2回接種による市中でのVEは概ね50-60%程度
アストラゼネカワクチンの1回接種による市中でのVEは概ね60-70%だが、最長3ヶ月まで

2. 知りたいVEまとめ（日本使用分）

	未接種に比べて...	mRNA	アストラゼネカ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	70%
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	（効果なし）
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	70-90%
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減	高齢者で半減
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減	半減
変異株	種々の変異株も予防するか	まずまず	一部減弱

2. 重症化予防のVEの解釈には要注意



2. ワクチンは少なくとも**高齢者**の重症化（入院・死亡）は予防する

成人全体では、重症/死亡例は確実に減少するが、**減少幅は発症とほぼ同じ程度**

- 発症に**連動して**重症/死亡例も減少するだけの**可能性**（発症が9割減れば重症/死亡も当然9割減る）
- 成人全体では、接種後に発症した場合の重症化リスクが減少するかは**不明**
- 未接種者が発症した場合の重症化リスク≒**5%** → 接種済者が発症した場合の重症化リスクは何%？

6月12日収録
厚労省動画に
反映できませんでした
ごめんなさい

高齢者については、明確な**入院/死亡リスク低下**のエビデンスあり

DOI	発表 時期	国	ワクチン	対象者	診断14日以内の 入院	診断21日以内の 死亡
10.1136/bmj.n1088	5/13	英国	ファイザー 1回目14日後	コロナ陽性の 80歳以上 9,942-12,376人	ハザード比 0.57	ハザード比 0.49
			アストラゼネカ 1回目14日後	コロナ陽性の 80歳以上 9,580人	ハザード比 0.63	—

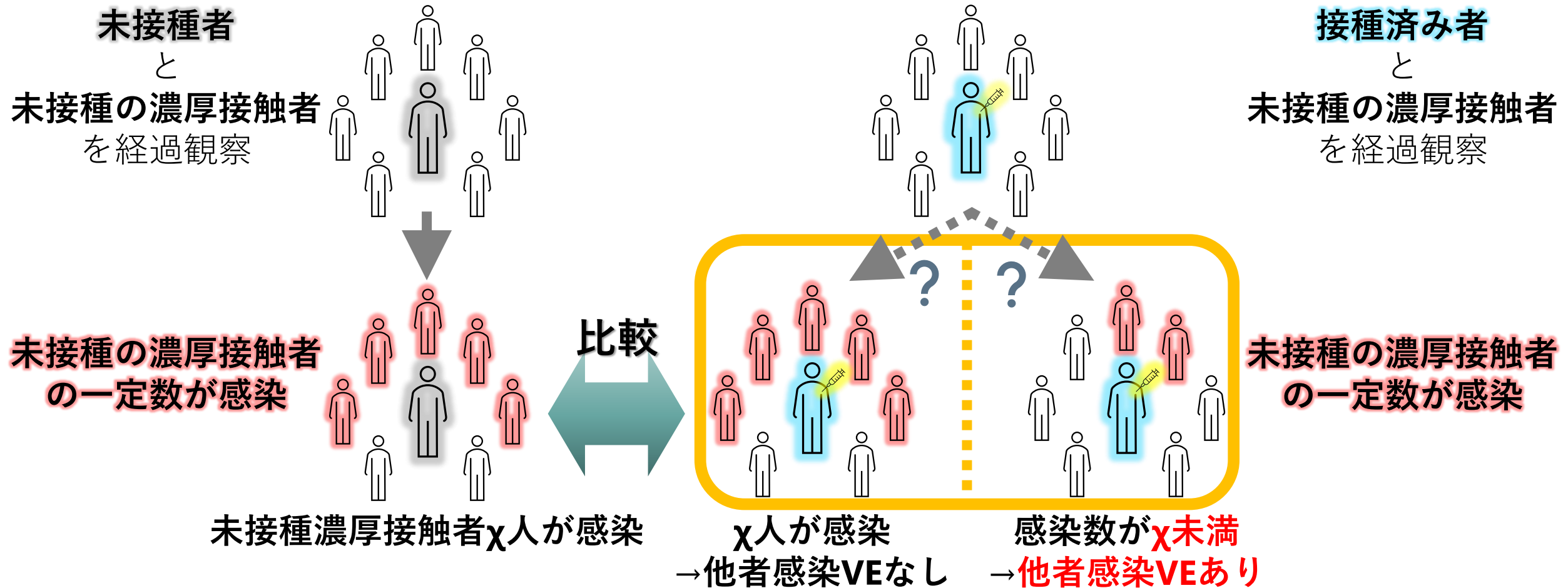
※高齢者に限定せず類似の結果を示した研究もあるが、
守屋が明確に解釈できた研究はこれのみ

**接種済で感染した人の入院・死亡リスクは
未接種で感染した人の入院・死亡リスクよりも低かった**

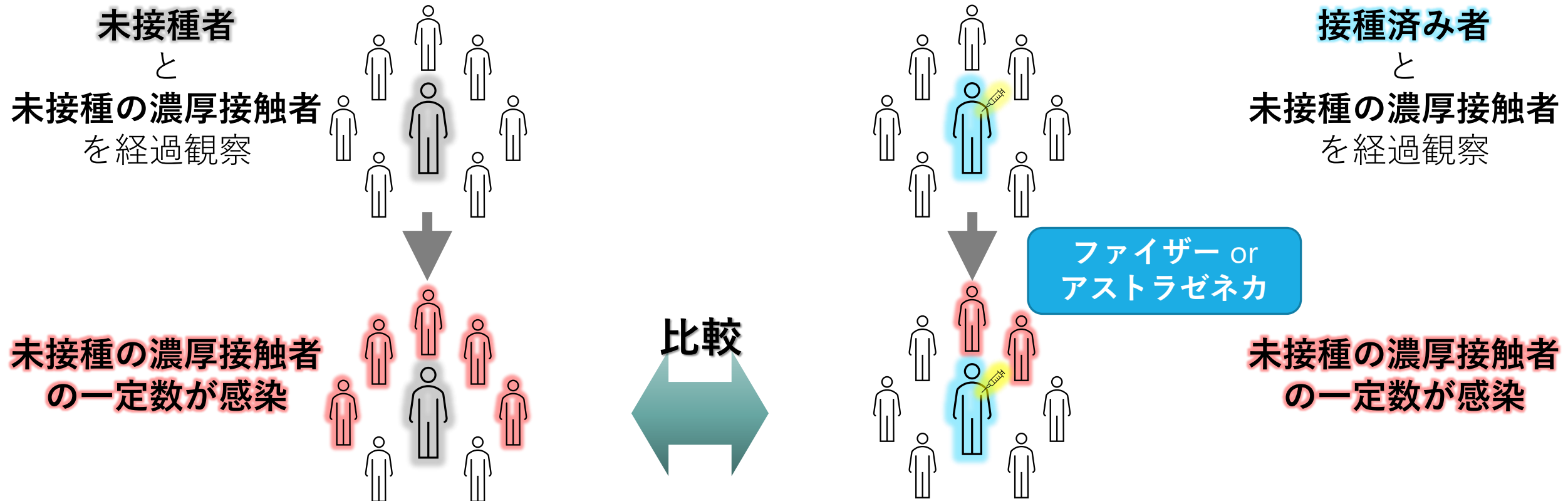
2. 知りたいVEまとめ（日本使用分）

	未接種に比べて...	mRNA	アストラゼネカ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	70%
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	（効果なし）
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	70-90%
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減	高齢者で半減
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減	半減
変異株	種々の変異株も予防するか	まずまず	一部減弱

2. 接種済み者から他者への感染が起きるか否かを検証する方法



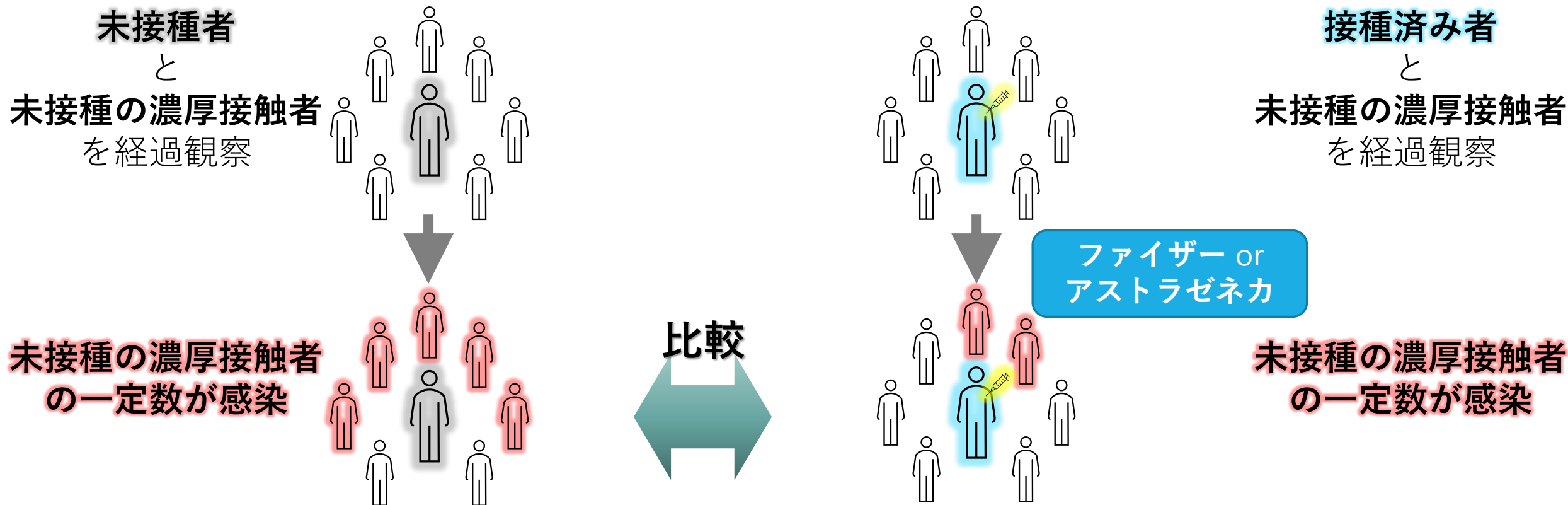
2. 英国スコットランドの研究 接種済み医療職と未接種の同居家族



接種済み医療職の同居家族の感染と
未接種医療職の同居家族の感染を比べると、ハザード比**0.46-0.50**

※査読前論文

2. 英国イングランドの研究 接種済み市民と未接種の同居家族



接種済み市民の同居家族の感染と
未接種市民の同居家族の感染を比べると、オッズ比 **0.43-0.67**

※査読前論文

2. イスラエルの研究 成人接種割合と未接種小児感染の変化

イスラエルでの**ファイザー**ワクチン大規模接種後データ

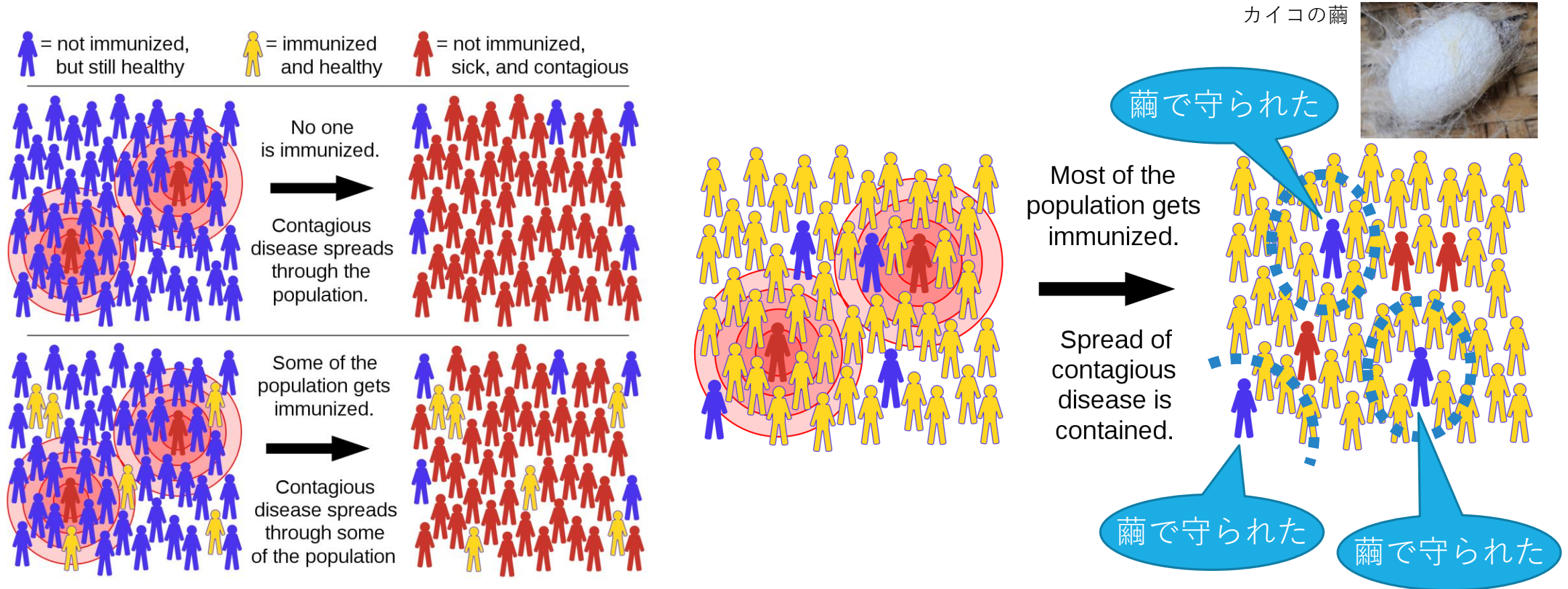
- DOI: 10.1038/s41591-021-01407-5
- 2020年12月-2021年1月の接種進行度合いと、流行がピークだった同1-2月の未接種者感染を比較

成人（16-50歳）の**接種進行が速い**ほど、**未接種小児（<16歳）の感染は速く減少した**

- 住民感染割合が10%未満の（＝自然免疫が低い）177町村のデータを解析
- 接種開始早期の3週間(a)とその次の3週間(b)それぞれでの成人接種割合から「**地域ごとの接種進行度**」を算出
- 集団免疫が期待できる時期を考慮して28日ずつズラした時期（aの28日後とbの28日後）それぞれでの未接種小児の感染割合から「**地域ごとの未接種小児感染率の変化**」を算出
- 結果：「**接種進行度が速い**地域ほど、**未接種小児の感染率は速く低下した**」

地域内の**接種割合が高くなる**ほど**未接種者が感染しにくくなる**＝**集団免疫**

2. 他者感染の予防 = コクーニング(繭) 効果 = 集団免疫につながる



(CC BY-SA 4.0; Adapted from Mediawiki)

2. 知りたいVEまとめ（日本使用分）

	未接種に比べて...	mRNA	アストラゼネカ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	70%
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	（効果なし）
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	70-90%
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減	高齢者で半減
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減	半減
変異株	種々の変異株も予防するか	まずまず	一部減弱

2. 現実の市中でのVE 変異株への効果

ファイザーは $\alpha \cdot \beta \cdot \delta$ で従来株に近いVE,
アストラゼネカは $\alpha \cdot \delta$ で従来株に近いVE
(モデルナの変異株VEは検証されていないが、理論上はファイザーと同様の期待)

WHO新名称	Pango 系統名称	いわゆる...	DOI	研究デザイン	ファイザー	モデルナ	アストラゼネカ
アルファ α	B.1.1.7	英国株	10.1056/NEJMc2104974	Test negative case control	陽性全て: 89.5 重症: 100	—	—
			10.1101/2021.05.22.21257658	Test negative case control	陽性全て: 93.4	—	陽性全て: 66.1
ベータ β	B.1.351	南ア株	10.1056/NEJMoA2102214	RCT	—	—	効果なし
			10.1056/NEJMc2104974	Test negative case control	陽性全て: 75.0 重症: 100	—	—
ガンマ γ	P.1	ブラジル株	(VEを検証した研究は見つからず)	—	—	—	—
デルタ δ	B.1.617.2	インド株	10.1101/2021.05.22.21257658	Test negative case control	陽性全て: 87.9	—	陽性全て: 59.8
			10.1016/S0140-6736(21)01358-1	Test negative case control	陽性全て: 79	—	陽性全て: 60

2. 知りたいVEまとめ（日本使用分）

	未接種に比べて...	mRNA	アストラゼネカ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	70%
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	（効果なし）
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	70-90%
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減	高齢者で半減
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減	半減
変異株	種々の変異株も予防するか	まずまず	一部減弱

【注意】 ワクチンが「今の波」を減少させる訳ではない？

流行中の接種で感染拡大を阻止できる条件

- 接種対象者が**限定的**で素早く接種完了できる
 - 例) 定期接種対象者のうち未接種者のみ（麻疹等）， 接触者のみ（エボラ等）
- **曝露後接種**の効果がある
 - 病原体の潜伏期間 \geq ワクチン効果の発現期間（水痘等）

早期に接種が進んだ国の流行カーブ低下は**複合的な要因**か？

- ロックダウン等の**NPI (non-pharmacological intervention)** の効果
- **季節変動**；2020年も多くの国で5-6月に減少傾向にあった

ワクチンの効果は「**次の波が小さめで済む**」ことで発揮される？

【注意】 接種後の抗体検査は無駄...

市販のIgG抗体キットの精度の問題

IgG値がワクチンによる上昇かその他の理由による上昇か区別できない

- 接種前のIgG値を測定していない

IgG値が感染防御を反映している保証がない

仮にIgG値が低かったとして、次の一手がない

3.

反応性症状 (reactogenicity) と アナフィラキシー



3. 反応性症状 (reactogenicity)* とは ワクチンに対する人体の自然な反応

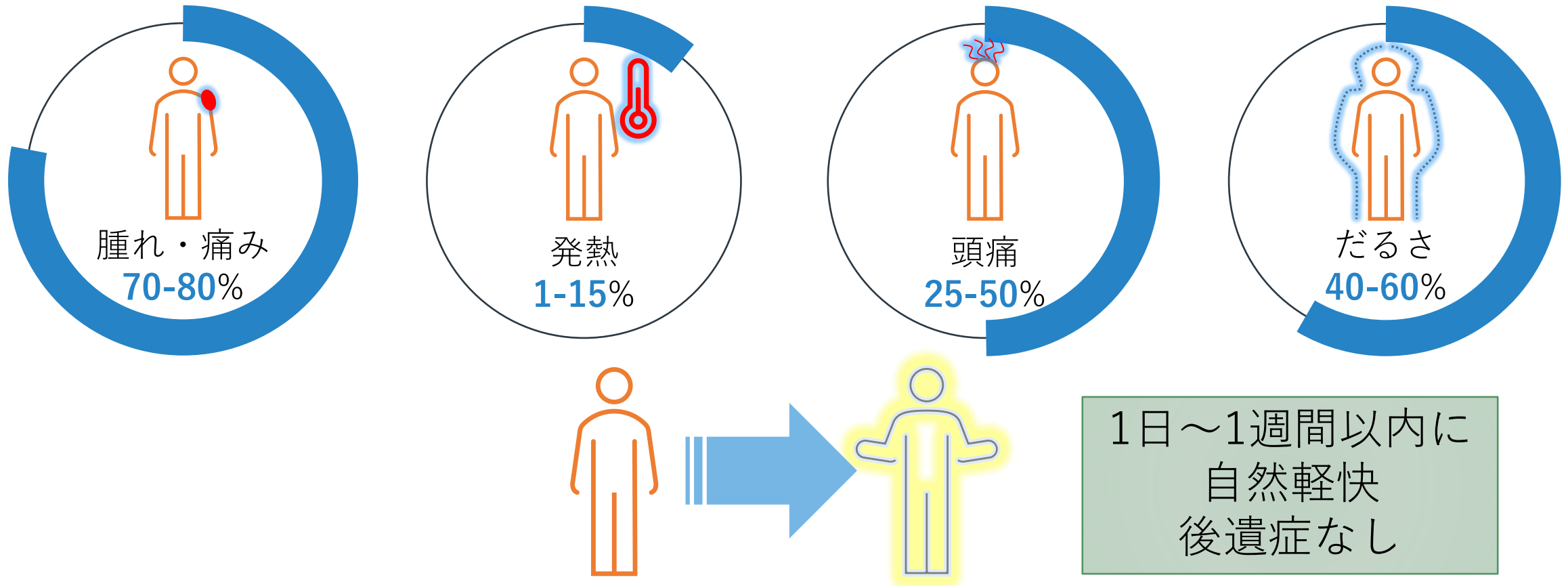
「反応性症状 (reactogenicity)* とは、接種のすぐ後に生じる**ワクチンに対する炎症反応**による症状」

- DOI: 10.1038/s41541-019-0132-6
- * 「反応性症状」という訳語は守屋による創作です；現時点で定まった日本語訳はありません
- もちろん「副反応」の一つです

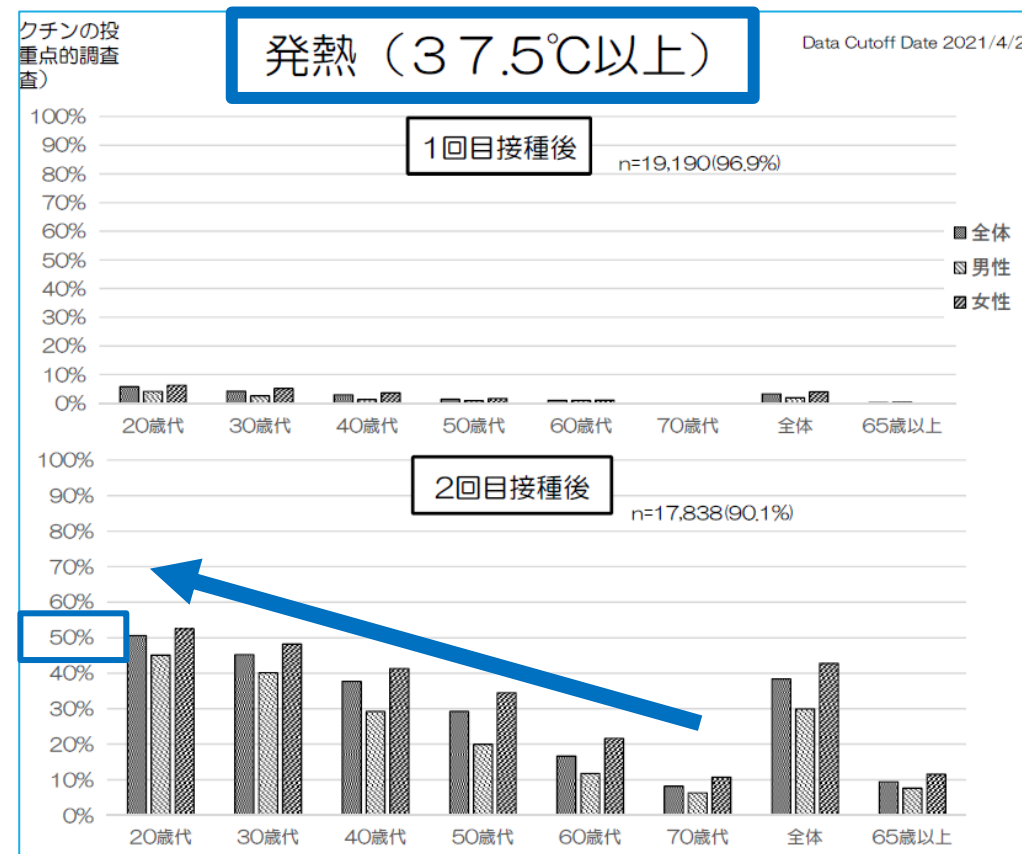
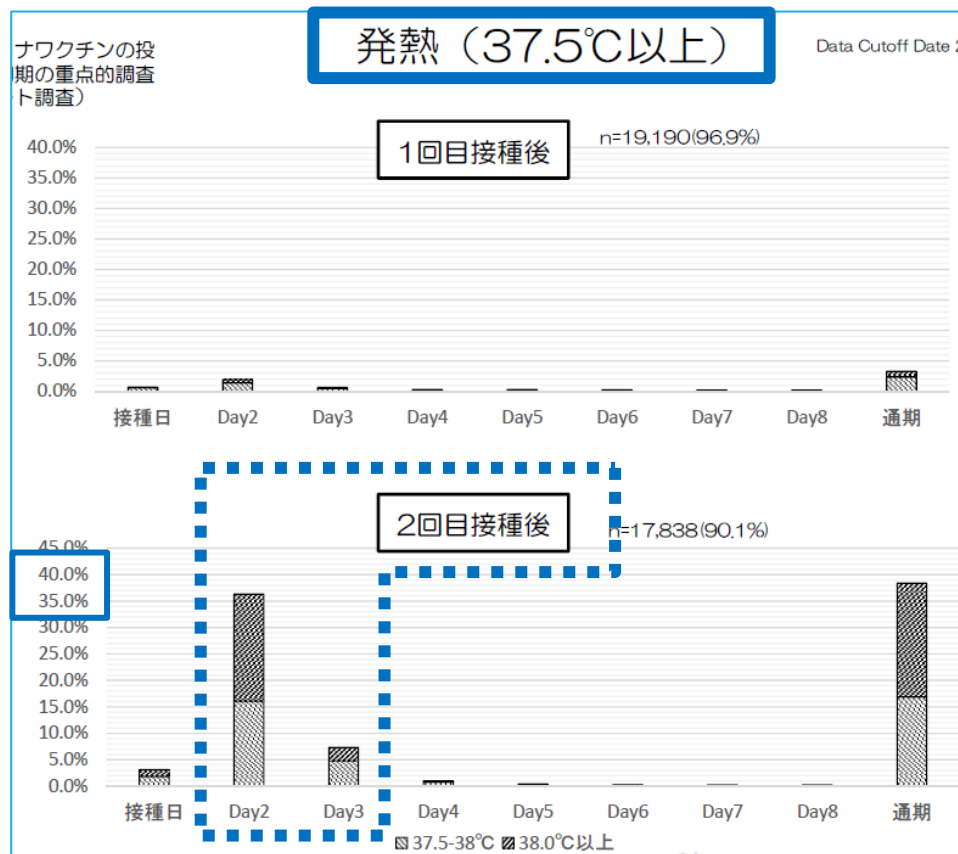
接種部位の局所症状と、全身症状の両方を含む

- **局所症状**：疼痛，発赤，腫脹，硬結，所属リンパ節腫脹など
- **全身症状**：発熱，筋肉痛，関節痛，頭痛，発疹など
- **起きて当然の症状**で，ワクチン開発段階から予測されていたこと
- **起きなくても免疫はちゃんとつきます！ご安心を！**

3. コロナワクチンによる反応性症状 (reactogenicity) の頻度

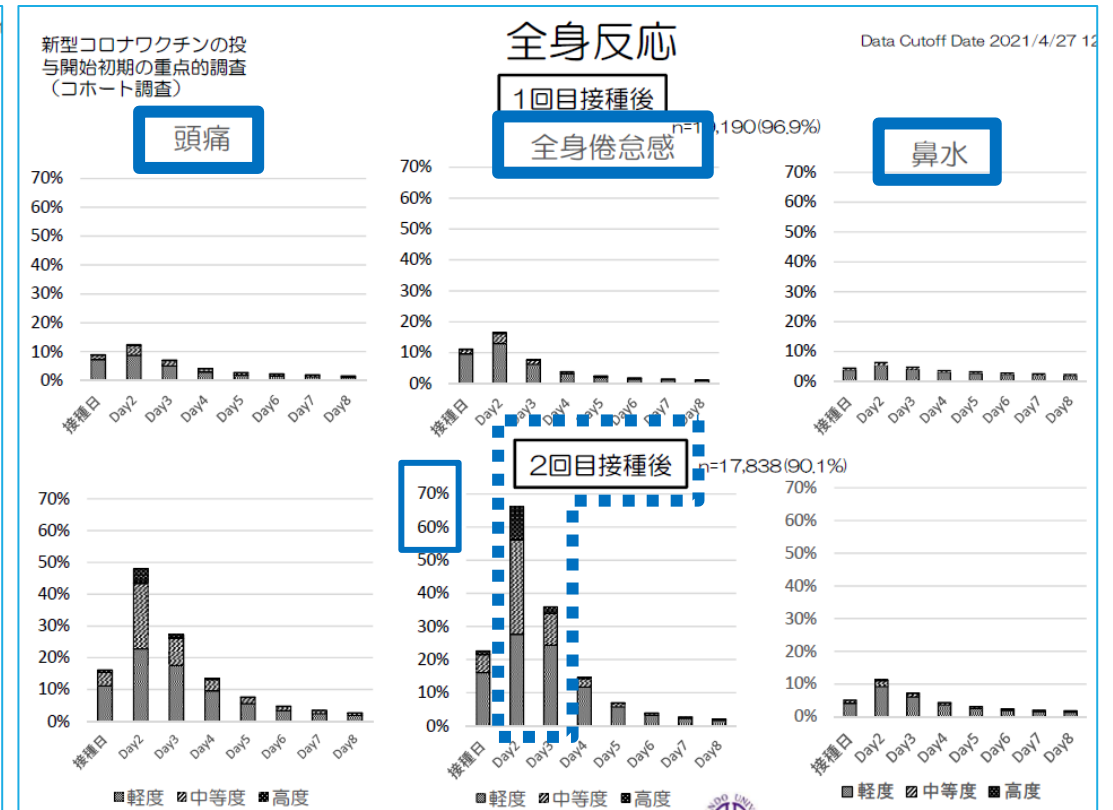
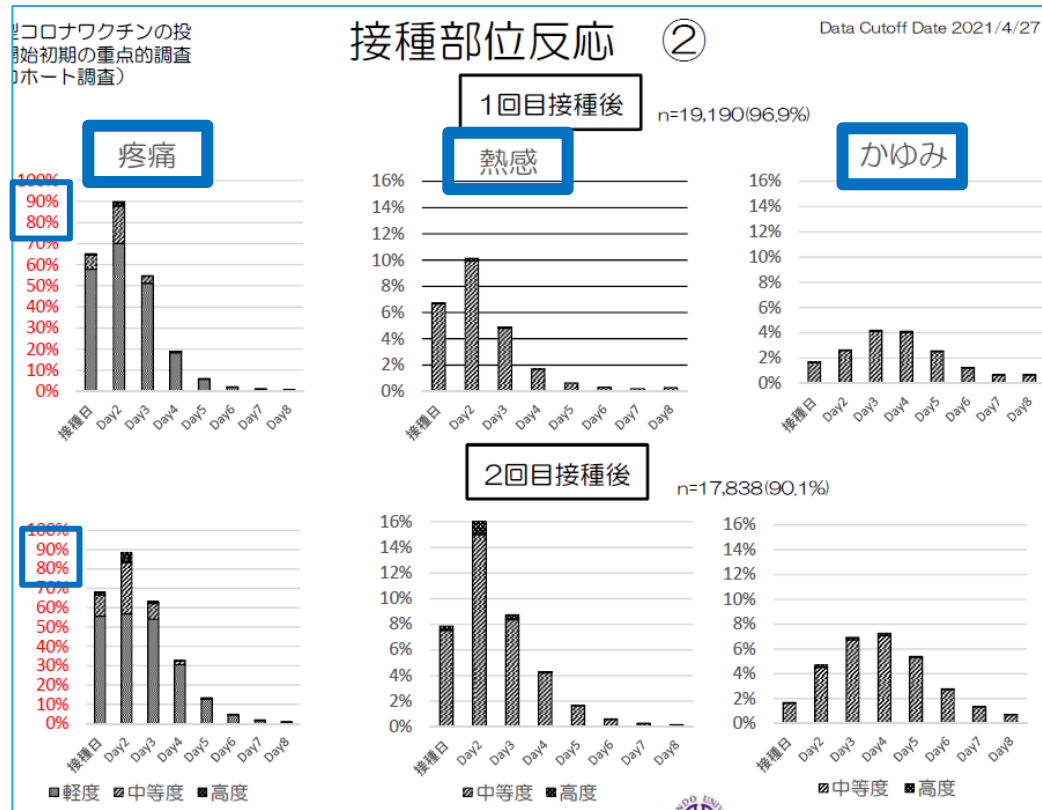


3. 日本での頻度



厚生労働省2021年4月30日現在公表データ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_kenkoujoukyoutyousa.html

3. 日本での頻度



厚生労働省2021年4月30日現在公表データ

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_kenkoujoukyoutyousa.html

3. モデルナワクチンによる遅延過敏性皮膚反応「モデルナ・アーム」

ほぼモデルナワクチンだけで生ずる皮膚反応

- ファイザーワクチンでも稀に起きることがある

境界明瞭で比較的大きな紅斑

- 接種部位の周辺や、接種部位から離れた部位に生ずる

多くは接種の**7-8日後**に生ずる

- 人によって接種後2-14日の範囲内に発症
- **接種直後の反応性症状が消失した後**に生ずるのが一般的

発症から**3-6日**で自然消失する

- 人によって発症から1-21日の範囲内に消失

皮膚病理所見：遅延またはT細胞性遅延過敏反応

1回目で生じても2回目接種は全く問題ない

- アナフィラキシーとは関係ない
- 1回目接種の方が生じやすいが、1/2回目両方で生ずる人もいる



1回目接種後



2回目接種後



DOI: 10.1056/NEJMc2102131
10.1016/j.jaad.2021.03.092
10.1001/jamadermatol.2021.1214

3. コロナワクチンによるアナフィラキシー

DOI	ワクチン	頻度	主要なアレルゲン
10.1001/jama.2021.1967	ファイザー	100万接種あたり 4.7件	ポリエチレングリコール (PEG)
	モデルナ	100万接種あたり 2.5件	ポリエチレングリコール (PEG)
論文文化なし	アストラゼネカ	100万接種あたり数件?	ポリソルベート80
論文文化なし	他のコロナV	不明	ー
10.1016/j.jaci.2015.07.048	不活化インフルエンザワクチン	100万接種あたり 1.3件	鶏卵由来の蛋白 (オボムコイドなど)

- **若年女性**は他の世代・性別に比べてmRNAワクチンによるアナフィラキシーが生じやすい傾向
 - **化粧品にしばしば含まれているPEG**との関連が示唆されている；未確定

3. 日本でのファイザーワクチンによるアナフィラキシー

2021年6月23日薬事審議会資料

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000796626.pdf>

100万接種中**10件** (←4/9報告 **72件**)

アナフィラキシー
と考えられるもの



【ブライトン分類レベル】	報告件数	1回目接種時	2回目接種時
1	52 件	45 件	7 件
2	174 件	137 件	37 件
3	12 件	11 件	1 件
4	1135 件	887 件	248 件
5	34 件	25 件	9 件
合計	1407 件	1105 件	302 件

結果的にアナフィラキシーではなかったものの、
トータルで**1.6万接種中1件程度**の緊急医療対応
→**1日1,000人の接種会場**で**2週間に1回**；十分な備えを！

解釈に注意

接種対象者が**医療従事者**（＝若年女性が多い）から**高齢者**に拡大するにつれ**相対的に頻度が低下**

医療従事者は報告が多い

- DOI:10.1001/jama.2021.3976
- Mass General Brigham (MGB)の医療従事者100万接種中**247件**（！）

日本の事例**169例中157例 (92.9%)**が女性

- CDC報告, MGB研究でも**90%以上**が女性
- 化粧品とPEGとの関連性が示唆；未確定
- **女性**, 特に**若年女性**の接種では十分な接種後観察と必要時の緊急対応を

4. 重篤な有害事象



4. 重大な事案の報告時には要注意 接種後有害事象・副反応・紛れ込み

接種後有害事象

- 接種後に生じた疾病等で、担当医が報告の必要があると考えて**報告されたもの全て**

副反応

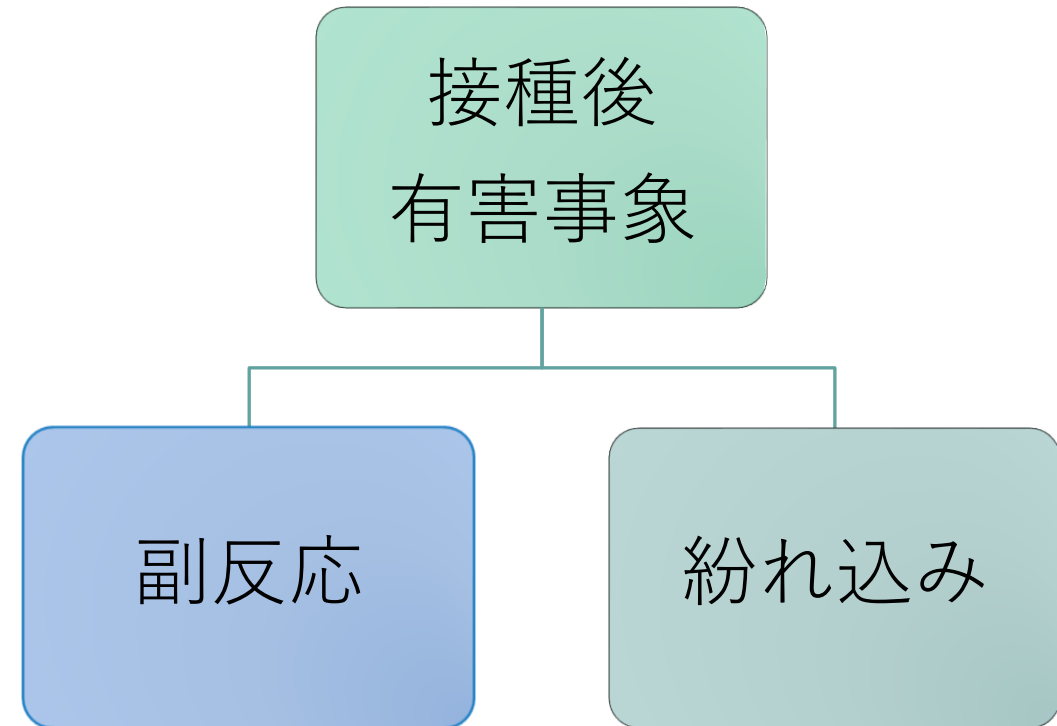
- 接種後有害事象のうち、医学的な検討の結果、**ワクチンとの因果関係がある、または否定できない**と判断されたもの

紛れ込み

- 接種後有害事象のうち、ワクチンとの因果関係がなく**偶発的に生じたもの**

何かが報告/報道されたときは要注意

- 特に**報道では「有害事象」を誤って「副反応」と表現**することがしばしば



4. 日本における接種後死亡の報告 厚生労働省が頻繁に情報更新

○ 予防接種後開始後より今回の審議会（6月13日時点、117日間）までに、死亡として報告された277例のうち、年齢及び症状の概要に記載された死因等は以下のとおりであった。

<年齢別>

65歳以上 248例、65歳未満 29例

詳細を知り得ない我々が因果関係を
安易に推測・断定するべきではない

<症状の概要に記載された死因等(括弧内は65歳未満(内数))>

心不全	37例 (3例)	不整脈	7例 (2例)
出血性脳卒中	30例 (9例)	老衰	6例 (0例)
心肺停止	30例 (3例)	心タンポナーデ	6例 (1例)
虚血性心疾患	28例 (4例)	静脈血栓症	6例 (2例)
肺炎(誤嚥性含む)	21例 (0例)	呼吸不全	5例 (0例)
虚血性脳卒中	13例 (1例)	アナフィラキシー	4例 (0例)
大動脈疾患	11例 (1例)	消化管出血	3例 (0例)
敗血症	9例 (0例)	多臓器機能不全症候群	3例 (0例)
窒息	8例 (0例)	不明	41例 (3例)

その他 状態悪化、心障害、心臓死、心突然死、動脈血栓症、血小板減少関連疾患、自殺、脱水、溺死、肺胞出血、腎不全等

※1 同一症例に複数の死因等の記載がある場合は、いずれも計上している。

※2 65歳未満の接種者数・接種回数：医療従事者等の推定接種者数(6/13時点) 5,196,077人、推定接種回数 9,107,897回接種

※3 系統的に死因等を計上するにあたり、今回資料より死因等の記載を、対応するMedDRAに再分類の上、計上した。

なお、マラスムスは老衰に変更して記載した。

※4 上記は、死亡として報告された事例数の1%を超えた3例以上の死因等について記載し、状態悪化、心臓死等、具体的な疾患を想定できないものはその他とした。

亡くなられた方とご家族に心
からのお悔やみを申し上げます

277件中5件は因果関係否定

その他は因果関係の評価困難

- 死亡時の病理解剖や画像等の情報
が不足

現時点でワクチンによる死亡
だとは判断されていない

米英との接種後死亡頻度比較

- 日本 11.9件/100万回接種
- 米国 8.2件/100万回接種
- 英国 16.1件/100万回接種

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000796562.pdf>

4. ウイルスベクターワクチン接種後血栓症 Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia (**VITT**)

DOI	ワクチン	臨床所見	発症数 (死亡数)	年齢性別	発症時期
10.1056/NEJ Moa2104840	アストラ ゼネカ	殆どが ・脳静脈洞血栓症 ＋血小板減少症 ・血小板 1万-12万 ・血小板第4因子ヘパ リン複合体抗体陽性	11 (5)	22-49 歳 11人中 9人女性	1回目 5-16日後
10.1056/NEJ Moa2104882	アストラ ゼネカ		5 (2)	32-54 歳 5人中 4人女性	1回目 7-10日後
10.1056/NEJ Moa2105385	アストラ ゼネカ		23 (7)	21-77 歳 23人中 14人女性	1回目 6-24日後
10.1001/jam a.2021.7517	ジョンソ ン ²		12 (3)	18歳以上60歳未満 12人全員女性	単回接種 6-15日後

- ・ 関連が報告されているのは**ウイルスベクターワクチンのみ**
- ・ 詳細な原因や病態生理は未解明；ウイルスベクターV内の蛋白質？ベクターウイルス自体？
- ・ 発症頻度≒**1-4：10万接種** ⇔ 一般人口での脳動静脈洞血栓症 **0.22-1.57：10万人**

4. mRNAワクチンによる重篤な有害事象の可能性は？

免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）およびベル麻痺の関連が示唆されたが、現時点では否定的

- **ITP** - DOI: 10.1002/ajh.26132; **ベル麻痺** - DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2219

mRNAワクチンは少なく見積もっても**5億回**接種済み

5億回接種時点で、稀な有害事象が今後初めて報告される可能性は？

- 「1,000万分の1の極めて稀な有害事象が、5億回接種中に1件もない確率」
$$= \left(1 - \frac{1}{10 \text{ million}}\right)^{0.5 \text{ billion}} = 1.93 \times 10^{-22} \dots \text{ほぼゼロ} \rightarrow \text{1,000万分の1でも今頃報告されているはず}$$
- mRNAワクチン接種**全体での重篤有害事象**はおそらく今後も発見・報告される可能性は低い
- ただし、**特定の人口集団での重篤有害事象**は今後発見・報告される可能性が残されている

4. ファイザーワクチン接種後の 思春期・若年成人での心筋炎等

DOI	発表 時期	報告国	病態	年齢 性別	発症時期	病原体検査*	経過
10.1016/j. vaccine.20 21.05.087	5/28	イスラ エル	心筋炎6例 (MRI診断)	16-45歳 中央値22 全例男子	5例: 2回目 3日以内 1例: 1回目 16日後	全例病原体検 出なし	全例軽症 対症療法で 軽快退院
10.1542/p eds.2021- 052478	6/1	米国	心筋炎6例 心筋心膜炎1例 (MRI診断)	14-19歳 全例男子	全例2回目 4日以内	5例は病原体 検出なし 1例は病原体 検査記録なし	全例軽症 対症療法で 軽快退院

※分母不明のため
頻度算出できず

*新型コロナ, アデノ, エンテロ, コクサッキー, パルボB-19, インフルエンザ, パラインフルエンザ, ヒトメタニューモ, RSV, Epstein-Barr, サイトメガロ, B型肝炎, マイコプラズマ, クラミジア, 百日咳, 等

4. そもそも新型コロナ感染による 思春期・若年成人での心筋炎

DOI	発表 時期	疫学
10.1001/ja macardio. 2021.2065	5/27	コロナ感染の米国大学運動部員1,597人（男子60.4%）中、 MRI確定の心筋炎 37例=2.3% - うち 有症9例・無症28例 - 27例（73.0%）が男子 ※年齢分布の記載なし

日本におけるレジストリデータ

- 新型コロナウイルス感染後心筋炎関連事象：
感染者10万人あたり男性104.8人・女性60.7人

4. mRNAワクチン接種後の心筋炎等に関する政府機関の見解

米国CDC 2021年6月23日付アナウンス

- 同年4月以降、16歳以上思春期・若年成人の男子でmRNAワクチン接種後心筋炎等が報告されている
- 症状消失後には日常生活に復帰できている；スポーツ復帰は担当医とよく相談を
- **感染による種々のリスクを考慮すると、今でも思春期・若年成人への接種を推奨する**
- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html>

厚生労働省2021年6月23日付薬事審議会資料

- 感染後に入院を要する症例での心筋炎関連事象の頻度は、接種後の頻度に比較して相当程度高い可能性
- **接種体制に直ちに影響を与える程度の重大な懸念は認められない**；引き続き検討を継続する方針を提示

5. 特定の人口集団



5. 安全性および効果の検証が進んでいる人口集団

人口集団	DOI	概要
妊婦 授乳婦	10.1056/NEJM oa2104983	妊婦への mRNA ワクチン接種後の 妊娠合併症 および 胎児異常 の頻度は、 コロナ流行前の頻度 に比べて変わらなかった
	10.1001/jama.2 021.5782	授乳婦への ファイザー ワクチン接種後の 乳汁中のSARS-CoV-2抗体 は 有意に上昇 し、授乳婦・授乳児共に 重篤な有害事象 はなかった
	10.1001/jama.2 021.7563	妊婦および授乳婦への mRNA ワクチン接種後の 臍帯血 および 乳汁中のSARS-CoV-2抗体 は 有意に上昇 した
小児≥12歳	10.1056/NEJM oa2107456	12歳以上小児 で中和抗体上昇は 成人以上 であり、実薬群で 発症者はゼロ だった（ VE 100% ）；重篤有害事象は増えなかった ※思春期の心筋炎は今後の情報更新に注意 （先述）
超高齢者	複数の研究	85歳以上の超高齢者を含む複数の研究が 効果と安全性を立証済み

5. 安全性および効果の検証が進んでいる人口集団

人口集団	DOI	概要
既感染者 ※接種推奨	10.1016/S0140-6736(21)00675-9	コロナ既感染者の 再感染リスク は未感染者の初感染リスクよりも 84%低下 （※⇔未感染者のmRNAワクチンによるリスク減少は約95%） → コロナ既感染者はmRNAワクチン接種済者よりも感染リスクが高い
	10.1056/NEJMc2101667	コロナ既感染者は ファイザーワクチン を 1回接種 しただけで、 未感染者が2回接種した場合と同程度の抗体上昇 があった
	10.1016/j.eclinm.2021.100914	コロナ既感染者に ファイザーワクチン を接種した場合の反応性症状は未感染に比べて、 1回目は有意に多く、2回目は有意に少なかった

既感染者も積極的に接種を
感染判明からは「念のため」4週間程度空けるのが「無難」

5. 安全性および効果の検証がまだ十分ではない人口集団

人口集団	DOI	概要
免疫抑制状態	10.1053/j.ajkd.2021.05.004	腎または膵移植後で2回接種済み後の感染頻度は、健康者の2回接種済み後の感染頻度に比べて概ね10倍程度高く、接種後の感染により重症化し死亡した症例もあった
	10.1001/jama.2021.7489	固形臓器移植後の患者に2回接種しても、概ね半数は十分な抗体上昇が得られなかった
担癌状態	10.1016/S1470-2045(21)00155-8	免疫チェックポイント阻害剤投与中の患者へのファイザーワクチン接種で重篤な有害事象は増えなかった
	10.1016/j.annonc.2021.04.019	固形悪性腫瘍治療中の患者へのファイザーワクチン接種後の抗体上昇は、健康成人に比して有意に低下した

免疫抑制状態には様々な原因や薬剤の関与があり、悪性腫瘍にも様々な疾患と治療法の組み合わせがあるため、特定の疾患・特定の治療における効果と安全性は未確立のものが殆ど

5. それぞれの接種を検討するには十分なコミュニケーションが必要

例えば**妊婦・授乳婦**では...

- 「概ね安全であることがわかってきていますが、**妊娠・出産には元々合併症や先天異常が一定の割合で起き、授乳児も元々病気にかかりやすい月齢です。**接種後にもしも合併症などが起きても安易にワクチンと結び付けず、医師の診察をしっかりと受けてくださいね」
- 「接種を決断する時には、ご自分だけで決めず、**産婦人科主治医とともに、父親に当たる男性やご実家のご家族等**とも十分に話し合うことをお勧めします」

例えば**免疫抑制状態や担癌状態**の方には...

- 「コロナに**感染しやすく重症化しやすいこと、ワクチンの効果が十分得られない可能性があること、未発見の接種後有害事象**の可能性があること、**反応性症状が治療スケジュールに影響する**可能性があることなど、様々な要素を天秤にかけて判断する必要があります。**主治医の先生と十分相談してください**」

6. 接種後の制限解除は どう考えるべき？



6. 接種済みの人たちはどれくらい安全なのか？

効果を検証した研究はすべて「**未接種の人に比べた**」結果

- 接種済み者は**未接種者より安全**であることは確定
- 接種済み者自身がどの程度安全かは**検証不足**

接種済み者の感染（ブレイクスルー感染） リスクはこれから検証

- 例）接種済み者がマスクなしで生活した場合/接種済み者同士が会食した場合/接種済み者が未接種者と集会した場合 etc. の感染リスクは？
- 地域の流行状況と個人の行動によって**激変する**ので**検証は簡単ではない**

6. 接種済み者のブレイクスルー感染に関する研究は現時点では限定的

米国市中全体でのブレイクスルー感染 **約0.01%**

- DOI: 10.15585/mmwr.mm7021e3
- 2021年4月末までに**1億100万人**がmRNAワクチン2回接種から14日以上経過
- うち**10,262人**が感染 \div **0.01%**

あまりに違いすぎて
一般化できない

カタールに帰国した市民の空港検疫でのブレイクスルー感染 **0.63%**

- DOI: 10.1001/jama.2021.9970
- mRNAワクチン2回接種から14日以上経過した到着客31,190人中195人 = **0.63%**がPCR陽性
- ⇔同時期での、接種歴も感染歴もない到着客215,901人中8,124人 = **3.76%**がPCR陽性
- 帰国市民の**滞在国の内訳等は不明**

参考) 日本の空港検疫陽性割合 (主として抗原定量)
= 0.42% (6月11日現在)

6. 接種後の制限解除はどう考えるべきか

マスク、会食、集会等は緩和してよいのか？

- 2回接種済みでも**効果は100%ではない**；感染するリスクは低いながらもある
- 医療従事者であるため先行接種した；市民接種が十分行き渡るまで待つのが**倫理的**か
- 市民接種がどこまで行き渡った場合にどの制限から緩和できるかは、**現時点では明確なエビデンスはない**

接種済み者が**濃厚接触者**となった場合の取り扱いは？

- 現時点で「接種済み濃厚接触者のブレイクスルー感染の頻度」に関する**明確なエビデンスはない**
- 自宅待機等の要件緩和は**現時点では各病院・施設が独自に判断することが求められる**

高齢者施設・緩和ケア病棟などでの**面会制限**の取り扱いは？

- 入所・入院者と面会希望者の双方が接種済みである場合の面会の緩和などについて、**現時点では各病院・施設が独自に判断することが求められる**

まとめ

mRNAワクチンを筆頭に**高い感染予防効果**が証明されています

反応性症状 (reactogenicity) は**自然な一過性の反応**であり心配ありません

- モデルナワクチンによる「**モデルナ・アーム**」も知っておきましょう

アナフィラキシーはごく低頻度ですが**緊急医療を行えるよう十分な備え**が必要です

mRNAワクチン後の**重い有害事象**は、**思春期（心筋炎）**以外の世代では、**報告されていません**

特定の人口集団では未知の要素もあり**接種前に十分なコミュニケーション**が必要です

三角筋の解剖を十分理解し**安全な筋肉注射**を行うことが求められます